J South Med Univ, 2015, 35(10): 1515-1518 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.10.30

病例报告

高强度血液灌流联合长时程血液滤过在百草枯中毒救治中的应用：1例报告

彭志允[1,2],常 平[1],王 华[1],岑仲然[1],周 健[1],刘占国[1]
[1]南方医科大学珠江医院重症医学科,广东 广州 510282;[2]广东省中西医结合医院重症医学科,广东 佛山 528200

摘要:对1例口服50 mL百草枯后继发急性肾损伤的患者,在常规药物治疗基础上予连续9 d血液灌流(hemoperfusion, HP)和10 d连续性肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),模式为持续静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)。治疗后患者各项指标好转,血及尿百草枯浓度下降,尿量增加,血肌酐下降,氧合指数正常,患者出院后血肌酐水平逐渐恢复正常,动态胸部CT检查显示肺间质性炎性病变逐渐减轻,无明显肺纤维化表现,随访半年,患者无不适。该个案提示早期开始的高强度血液灌流联合长时程血液滤过可能会更好地改善百草枯中毒患者预后。
关键词:血液灌流;血液滤过;连续性肾替代治疗;百草枯

Intensive hemoperfusion and long-term hemofiltration for treatment of paraquat poisoning: a case report

PENG Zhiyun[1,2], CHANG Ping[1], WANG Hua[1], CEN Zhongran[1], ZHOU Jian[1], LIU Zhanguo[1]
[1]Department of Intensive Care Medicine, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; [2]Department of Intensive Care Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Foshan 528200, China

Abstract: A 20-year-old male patient was admitted in our department 14 h after paraquat poisoning at the dose of about 50 mL. The patient underwent intensive hemoperfusion for 2 h (3 times a day) for 9 consecutive days and received continuous renal replacement therapy (CRRT) in the mode of continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) for 10 consecutive days in addition to routine medications. The biochemical indexes were monitored during the therapy. After the treatment, paraquat concentrations in the blood and urine were decreased, and the patient's urine volume (UV) increased, serum creatinine (Cr) level decreased, and the oxygenation index became normal. Dynamic CT scan showed no obvious pulmonary fibrosis. The patient was followed up for 6 months after discharge and no complaint of discomforts was reported. This case suggests that early intensive hemoperfusion and long-term CVVH may help improve the prognosis after paraquat poisoning.
Key words: hemoperfusion; hemofiltration; continuous renal replacement therapy; paraquat

百草枯(paraquat, PQ)是一种广泛使用的剧毒类除草剂,经口摄入20%浓度的百草枯5~15 mL即可致死,目前无特效解毒药,肺纤维化导致的呼吸衰竭是最主要的死亡原因。患者存活率和中毒剂量密切相关,口服40~50 mL存活率不足10%,口服超过60 mL,存活率不足1%[1, 2]。根据患者中毒病史、血液及尿液百草枯检测可以明确诊断。治疗方案主要包括减少百草枯继续吸收、清除血液及组织中的百草枯、抗氧化、激素及细胞毒药物的使用[1, 3]。大量研究证明[4-6],血液净化技术,尤其是血液灌流(HP)在清除体内的百草枯方面具有重要作用,并且开始越早,疗效越好。目前HP和CRRT治疗多集中在中毒后的前3 d,且HP的频次也是逐渐递减,而高强度HP联合长时程CRRT治疗是否可以进一步提高疗效尚未见报道。本例患者经口摄入百草枯约50 mL后继发急性肾损伤,在常规治疗的基础上,我们采用了高强度的HP(2 h/次,3次/d,连续9 d)联合长时程CRRT治疗(连续10 d),取得了较好的临床效果,患者肾功能逐渐恢复正常,动态CT检查未见明显肺纤维化,随访半年,患者无不适。该个案报道可为临床抢救百草枯中毒患者提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

男性患者,20岁,因"口服百草枯50 mL伴恶心呕吐14 h"入院。患者口服百草枯后出现恶心、呕吐及气促,在当地医院予洗胃、灌肠、抑酸、护胃等治疗后转入我院。入院时患者生命体征平稳,体格检查无明显异

收稿日期:2015-07-07
基金项目:国家自然科学基金(81101451)
Supported by National Natural Science Foundation of China (81101451).
作者简介:彭志允,硕士,主治中医师,E-mail: 58629656@qq.com
通信作者:刘占国,博士,副主任医师,E-mail: zhguoliu@163.com

常。生化检查:尿素氮10.2 mmol/L,肌酐155 μmol/L。肝功及心肌酶谱正常,氧合指数425 mmHg(未吸氧)。入院后胸部X线检查提示:两肺纹理增多,未见实质病变。

1.2 材料与方法

CRRT机型为Prisma Flex,滤器类型为M100(AN69),CVVH模式,血泵流速为200 mL/min,采用后稀释法,置换液流速2300 mL/h,入院后第1天开始治疗,持续10 d;血液灌流,每天3次,每次2 h,血液灌流器类型为YTS-180,血泵流速为150 mL/min,持续9 d,共灌流27次,血液灌流和血液滤过序贯进行。生化指标在珠江医院医学检验中心检测,百草枯浓度在广东省职业病防治院检测。在血液净化过程中,予以药物治疗(后期部分治疗于外院完成),甲强龙1.0 g/d,治疗2 d,改为80 mg/次,1次/12 h,连用11 d,之后改为强的松口服,30 mg/d,两周后逐渐减量,再3周停药;环磷酰胺0.5 g/d,治疗2 d,改为0.2 g/d,连用4 d。同时予抗氧化、抑酸、护胃、预防感染及营养支持等治疗。

2 结果

2.1 各项器官损伤指标变化

患者经高强度HP、长时程CRRT及大剂量甲强龙、环磷酰胺治疗后生命体征一直平稳,血白细胞计数一过性下降,7 d后血尿素氮及肌酐水平开始下降,尿量开始逐渐增加,氧合指数一直维持在370~490 mmHg之间(表1)。随访半年,患者病情稳定,血肌酐浓度逐渐恢复正常。

表1 患者器官损伤指标的动态变化

Tab.1 Dynamic changes of the indexes for organ injuries

indexs of organ injury and Ultrafiltrate of CRRT	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
UV(mL)	360	860	970	505	390	415	490	1045	1190
Cr(μmol/L)	201	313	252	254	207	240	212	188	178
Urea(mmol/L)	11.8	9.4	12.2	16.6	12.5	16.9	14.7	13.5	3.3
Ultrafiltrate(mL)	0	0	615	770	1350	1677	859	1267	984
PaO_2/FiO_2(mmHg)	425	476	490	470	449	490	370	475	418

Dn represents days after poisoning.

2.2 血液及尿液中百草枯浓度变化

治疗后患者血液中百草枯浓度迅速下降,中毒后第7天转阴,第19天复查仍为阴性。尿液中百草枯浓度中毒后7 d内呈现上升趋势,第19天显著下降(表2)。

表2 血液及尿液百草枯浓度动态变化

Tab.2 Changes of paraquat concentration in blood and urine

Paraquat (PQ)	D2	D4	D7	D19
Blood PQ(μg/L)	170	14.5	Negative	Negative
Urine PQ(μg/L)		339	788	44

Dn represents days after poisoning.

2.3 患者胸片动态变化

患者胸片显示中毒后3 d内双肺纹理增粗、模糊,双肺斑片状渗出影,下肺为著,提示双肺炎症性改变,第3天至第9天肺纹理无明显增多(图1)。

2.4 患者肺部CT动态变化

患者CT检查显示中毒后第7天双肺透亮度降低,肺纹增多、模糊,小斑片状渗出影,双侧胸腔少量积液,提示双肺间质性炎性改变,双侧胸腔积液。中毒后第15天至第58天,患者肺部炎症及双侧胸腔积液逐渐吸收,肺部主要表现为轻微间质性改变(图2)。

3 讨论

百草枯是1,1-二甲基-4,4联吡啶阳离子盐,易溶于水,口服中毒后迅速吸收入血,2 h内血药浓度达到峰值,10~15 h内肺组织浓度达峰值,主要经由肾脏排出体外[7-8]。百草枯中毒最主要的靶器官是肺,其次是肾,肝脏也可受累,主要表现为肺纤维化、肾小管坏死、转氨酶及胆红素升高[2, 7-11]。百草枯致病机制尚未完全明确,目前已知氧化应激和炎症反应在其中发挥了重要作用,抗氧化和抗炎治疗已成为药物治疗的重要组成部分[1, 12]。研究显示,在药物治疗的基础上联合血液净化治疗,可以进一步提高疗效,改善患者预后。我们通过连续9 d HP(2 h/次,3次/d)联合10 d CRRT成功救治了1例口服50 mL百草枯后迅速出现急性肾损伤的患者,治疗后患者血肌酐浓度逐渐恢复正常,动态CT检查未见明显肺纤维化,随访6个月,患者无不适。

HP和CRRT是临床常用的血液净化技术,是救治中毒、肾功能不全、严重内环境紊乱和MODS的重要手段[5, 13]。血液灌流主要用于中毒救治,可清除已经吸收入血的有毒物质,从而降低血液及组织中的毒物浓度,减轻组织损伤[5, 14];CRRT可清除血液中的中大分子物质,包括大部分炎症介质和外源性毒素,可用于各种原因导致的肾功能不全。根据患者的病情不同,HP和

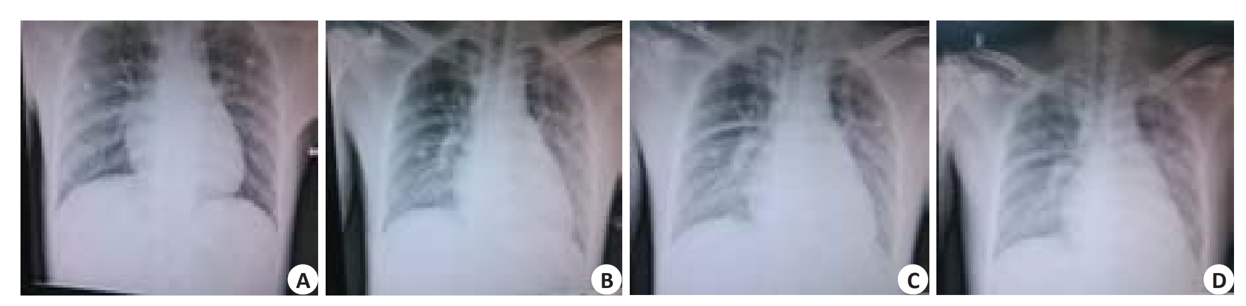


图1 百草枯中毒后患者胸片动态变化

Fig.1 Chest radiographies of patient, 2 (*A*), 3 (*B*), 5 (*C*) and 9 (*D*) days after paraquat poisoning.

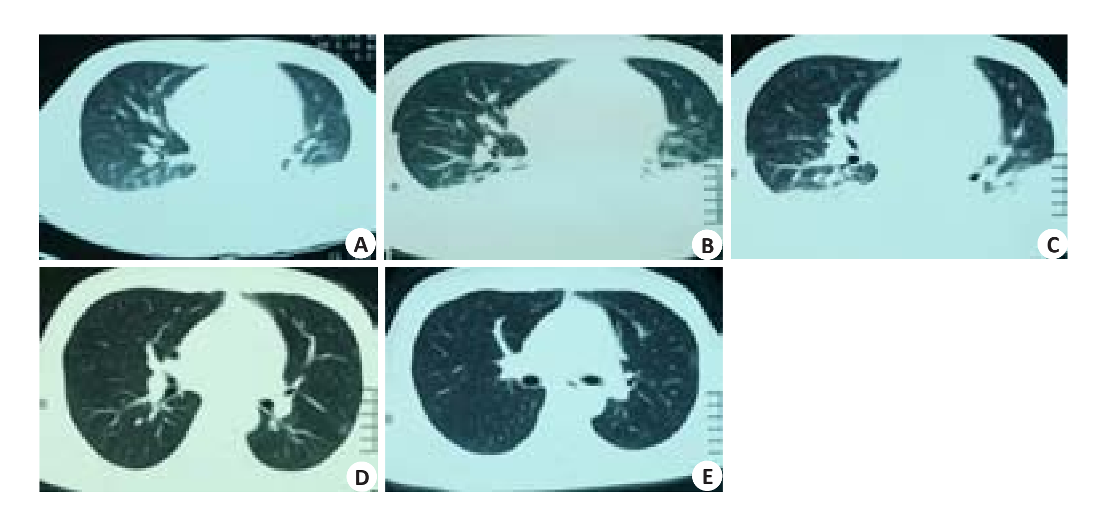


图2 百草枯中毒后患者肺部CT动态变化

Fig.2 Chest CT scans of patient, 7 (*A*), 15 (*B*), 27 (*C*), 35 (*D*) and 59 (*E*) days after paraquat poisoning.

CRRT可以单独或联合应用。在该病例中,患者口服百草枯剂量大,并且早期出现急性肾功能不全,尿量明显减少,这严重限制了百草枯经肾排泄,从而加重百草枯对机体的毒性作用。百草枯是水溶性小分子物质,血液灌流和CRRT均可清除,研究显示血液灌流可以高效清除百草枯[4],而CRRT不仅可以进一步清除血液及组织中残留的毒物,同时可以清除体内后续产生的大量炎症介质及其他有害成分。因此,患者入科后立即予以HP和CRRT序贯治疗,通过浓度检测发现,患者血液中的百草枯浓度显著下降,中毒后第4天浓度降为第2天的8.5%,第7天转阴。考虑患者存在严重的肾功能障碍,尿量明显减少,毒物主要通过血液净化清除,这进一步证明了血液净化在百草枯清除中的重要作用,尤其是早期出现肾功能不全患者,更需要血液净化治疗以清除毒物及保护器官。

目前临床百草枯中毒血液净化治疗多为短疗程,主要集中在中毒后3 d以内。该个案显示,患者血液净化3 d后尽管血液中百草枯浓度显著下降,但尿液中百草枯浓度仍有339 μg/L,并且第7天上升至788 μg/L,中毒后第19天尿液中百草枯仍为阳性。同时,由于百草枯在肺组织中浓度高于血液,因此,HP治疗后容易出现反跳现象,而重复HP可以防止反跳现象[15]。同既往报道相比,该患者的治疗特点是在传统药物治疗基础上进行了更高强度(9 d,27次)的血液灌流和更长时程(10 d)的CRRT,取得了良好的临床疗效。这提示高强度的血液灌流和长时程的血液滤过可能发挥了额外的作用。

综上所述,本例患者最终能取得较好的临床治疗效果,其主要原因可能是在药物治疗的基础上早期予以高强度血液灌流及长时程的血液滤过,从而最快速度及最大限度地降低血液及组织中的百草枯含量,减轻了百草枯本身及其诱发的炎性介质对肺脏和其他组织的损伤。由于该报道仅为个案,是否高强度血液灌流及长时程血液滤过对百草枯中毒的救治效果具有普遍性,还需要更多的临床实践及大样本的对照研究进行验证。

参考文献:

[1] Gil HW, Hong JR, Jang SH, et al. Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(11): 1441-9.

[2] Kang X, Hu DY, Li CB, et al. The volume ratio of ground glass opacity in early lung CT predicts mortality in acute paraquat poisoning[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0121691.

[3] 张文武. 急性百草枯中毒的国内诊治进展[J]. 中华危重病急救医学,

2015, 27(4): 242-3.
[4] Hong SY, Yang JO, Lee EY, et al. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration *in vitro* and *in vivo*[J]. Toxicol Ind Health, 2003, 19(1): 17-23.
[5] Hu L, Hong G, Ma J, et al. Clearance rate and BP-ANN model in paraquat poisoned patients treated with hemoperfusion[J]. Biomed Res Int, 2015(2015): 298253.
[6] Kang MS, Gil HW, Yang JO, et al. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(Suppl): S156-60.
[7] Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, et al. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations[J]. Lancet, 1979, 2 (8138): 330-2.
[8] Chen JG, Eldridge DL, Lodeserto FJ, et al. Paraquat ingestion: a challenging diagnosis[J]. Pediatrics, 2010, 125(6): e1505-9.
[9] Mohamed F, Endre Z, Jayamanne S, et al. Mechanisms underlying early rapid increases in creatinine in paraquat poisoning[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0122357.
[10] Pavan M. Acute kidney injury following Paraquat poisoning in India [J]. Iran J Kidney Dis, 2013, 7(1): 64-6.
[11] 林周孟, 梁玲波, 李建勇, 等. 氨磷汀对抗百草枯急性中毒的初步研究[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(1): 170-1.
[12] Liu W, Shan LP, Dong XS, et al. Toll-like receptor 4 implicated in acute lung injury induced by paraquat poisoning in mice[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(10): 3392-7.
[13] 刘占国, 周 健, 岑仲然, 等. 持续性血液净化在重症多发性肌炎和皮肌炎中的器官保护作用: 1例报告[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(6): 854-6.
[14] Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Early hemoperfusion May improve survival of severely paraquat-poisoned patients[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48397.
[15] Shi Y, Bai Y, Zou Y, et al. The value of plasma paraquat concentration in predicting therapeutic effects of haemoperfusion in patients with acute paraquat poisoning[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40911.

(编辑:经 媛)

(上接1504页)

[13] Isono S, Saeki N, Tanaka A, et al. Collapsibility of passive pharynx in patients with acromegaly[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(1): 64-8.
[14] Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, et al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151(3): 309-15.
[15] Hart TB, Radow SK, Blackard WG, et al. Sleep apnea in active acromegaly[J]. Arch Intern Med, 1985, 145(5): 865-6.
[16] Chanson P, Timsit J, Benoit O, et al. Rapid improvement in sleep apnoea of acromegaly after short-term treatment with somatostatin analogue SMS 201-995[J]. Lancet, 1986, 1(8492): 1270-1.
[17] 黄席珍, 吴全友, 马 毅, 等. 睡眠呼吸障碍与活动性肢端肥大症[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1993, 9(3): 12-3, 59.
[18] Blanco PJ, Blanco-Ramos MA, Zamarron SC, et al. Acromegaly and sleep apnea[J]. Arch Bronconeumol, 2004, 40(8): 355-9.
[19] Notsuda H, Hoshikawa Y, Sakurada A, et al. Perioperative management of lung cancer patients with cardiovascular complications[J]. Kyobu Geka, 2015, 68(4): 255-9.
[20] Duarte FG, Jallad RS, Amaro AS, et al. The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly [J]. Pituitary, 2013, 16(3): 341-50.

(编辑:吴锦雅)